

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-354376

(P2004-354376A)

(43) 公開日 平成16年12月16日(2004. 12. 16)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード(参考)

GO 1 N 35/10

GO 1 N 35/06

J

2 G 0 5 2

GO 1 N 1/00

GO 1 N 1/00

1 0 1 K

2 G 0 5 8

GO 1 N 1/10

GO 1 N 1/10

B

GO 1 N 27/62

GO 1 N 27/62

F

GO 1 N 37/00

GO 1 N 27/62

V

審査請求 未請求 請求項の数 45 O L 外国語出願 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-144140(P2004-144140)

(22) 出願日 平成16年5月13日(2004. 5. 13)

(31) 優先権主張番号 60/469, 986

(32) 優先日 平成15年5月13日(2003. 5. 13)

(33) 優先権主張国 米国(US)

(31) 優先権主張番号 60/470, 021

(32) 優先日 平成15年5月13日(2003. 5. 13)

(33) 優先権主張国 米国(US)

(31) 優先権主張番号 60/538, 913

(32) 優先日 平成16年1月23日(2004. 1. 23)

(33) 優先権主張国 米国(US)

(31) 優先権主張番号 60/548, 922

(32) 優先日 平成16年3月1日(2004. 3. 1)

(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 595117091

ベクトン・ディキンソン・アンド・カンパニー

BECTON, DICKINSON AND COMPANY

アメリカ合衆国 ニュー・ジャージー O  
7 4 1 7 - 1 8 8 0 フランクリン・レイ  
クス ベクトン・ドライブ 11 BECTON DRIVE, FRA  
NKLIN LAKES, NEW JE  
RSEY 07417-1880, UN  
ITED STATES OF AMER  
ICA

(74) 代理人 100077481

弁理士 谷 義一

最終頁に続く

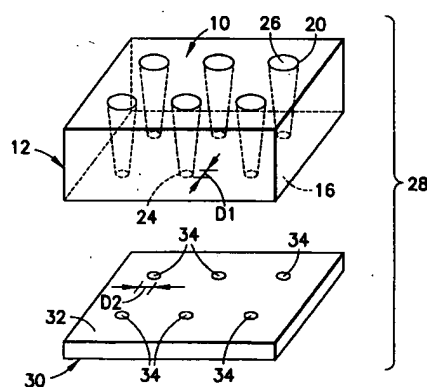
(54) 【発明の名称】 生物学的または化学的試料の処理方法および装置

## (57) 【要約】

【課題】 本発明は、生物学的および科学的試料を処理するための、標的支持プレートおよび標的装置と標的装置のアセンブリを提供する。

【解決手段】 標的装置は、互いに隔たった上面および底面を有し、前記上面および底面の間でかつこれらの面を通して複数のコラムが延在する。標的装置は、エラストマーシールによって標的装置に対して取り外し可能に固定される。このとき、標的装置は少なくとも一部がエラストマー材料、接着剤、エラストマーガasket、および/または機械式固定で形成されている。標的装置は、試料を集めるための装置であり、多数のくぼみがあるプレート、質量分析プレート、または2次標的装置を含む。

【選択図】 図2



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

生物学および化学的試料を処理するためのアセンブリにおいて、互いに隔たった上面および底面を有し、前記上面および底面の間でかつこれらの面を通して複数のコラムが延在する標的支持プレートと、

前記標的 support プレートに対して取り外し可能に固定され、前記試料を集めるための収集部位を有した標的装置であって、前記コラムは少なくとも一部が前記収集部位と位置合わせされている標的装置と、

を具えたことを特徴とするアセンブリ。

## 【請求項 2】

前記標的装置は、接着によって前記標的 support プレートに対して取り外し可能に固定されたことを特徴とする請求項 1 に記載のアセンブリ。

## 【請求項 3】

前記標的装置は、前記標的 support プレートと前記標的装置との間に介在するエラストマーガスケットによって前記標的 support プレートに対して取り外し可能に固定され、前記ガスケットは前記標的装置に取り外し可能に接着することを特徴とする請求項 1 に記載のアセンブリ。

## 【請求項 4】

前記ガスケットはシリコンポリマーを含むことを特徴とする請求項 3 に記載のアセンブリ。

## 【請求項 5】

前記ガスケットはポリ（ジメチル）シロキサンを含むことを特徴とする請求項 3 に記載のアセンブリ。

## 【請求項 6】

前記標的 support プレートの少なくとも前記底面は前記標的装置に取り外し可能に接着されるエラストマー材料によって形成されたことを特徴とする請求項 1 に記載のアセンブリ。

## 【請求項 7】

前記エラストマー材料はシリコンポリマーを含むことを特徴とする請求項 6 に記載のアセンブリ。

## 【請求項 8】

前記エラストマー材料はポリ（ジメチル）シロキサンを含むことを特徴とする請求項 6 に記載のアセンブリ。

## 【請求項 9】

前記標的 support プレートは全体が前記エラストマー材料によって形成されたことを特徴とする請求項 6 に記載のアセンブリ。

## 【請求項 10】

前記標的装置は、取り外し可能な機械的固定によって前記標的 support プレートに対して取り外し可能に固定されたことを特徴とする請求項 1 に記載のアセンブリ。

## 【請求項 11】

前記標的 support プレートは、前記標的装置を一部において制限する突起状の係止部材を含み、該係止部材は直立した支持部材と横方向部材とを有することにより、標的装置の一部が前記横方向部材に規定された係合面と前記底面との間に挟まれることを特徴とする請求項 10 に記載のアセンブリ。

## 【請求項 12】

前記係止部材は変形して前記標的装置を取り外すことを特徴とする請求項 11 に記載のアセンブリ。

## 【請求項 13】

前記コラムの少なくとも一部はそれぞれ円筒形状で形成されることを特徴とする請求項 1 に記載のアセンブリ。

## 【請求項 14】

10

20

30

40

50

前記コラムの少なくとも一部はそれぞれ円錐台形状で形成されることを特徴とする請求項 1 に記載のアセンブリ。

【請求項 15】

前記円錐台形状のコラムは前記底面に向かって先細となるよう形成されることを特徴とする請求項 14 に記載のアセンブリ。

【請求項 16】

前記コラムの少なくとも一部はそれぞれ一定でない断面で形成されることを特徴とする請求項 1 に記載のアセンブリ。

【請求項 17】

前記標的支持プレートの前記底面には凹部が形成されていることを特徴とする請求項 1 に記載のアセンブリ。 10

【請求項 18】

前記底面は当該標的支持プレート内に部分的に凹部を規定し、該凹部は前記標的装置を当該標的支持プレートの設置面積内に収容するよう規定されていることを特徴とする請求項 17 に記載のアセンブリ。

【請求項 19】

前記標的装置は多数のくぼみがあるプレートであることを特徴とする請求項 1 に記載のアセンブリ。

【請求項 20】

前記標的装置は質量分析プレートであることを特徴とする請求項 1 に記載のアセンブリ 20

【請求項 21】

前記質量分析は、MALDI（マトリックス支援レーザー脱離イオン化法）質量分析、SELDI（表面増強レーザー脱離イオン化法）質量分析およびDIOS（多孔性シリコンに対する脱離イオン化法）質量分析からなるグループから選択される目的のためのものであることを特徴とする請求項 20 に記載のアセンブリ。

【請求項 22】

前記標的装置は互いに隔てられた上面と底面を有した 2 次標的支持プレートであり、複数のコラムが前記上面と底面との間でかつこれら面を通して延在し、前記 2 次標的支持プレートのコラムは前記収集部位を規定することを特徴とする請求項 1 に記載のアセンブリ 30

【請求項 23】

前記標的支持プレートと前記標的装置との間で、前記収集部位間に少なくとも液密のシールが規定され、当該収集部位間の相互汚染を防ぐことを特徴とする請求項 1 に記載のアセンブリ。

【請求項 24】

前記コラムの少なくとも一部はそれぞれフィルタを備えたことを特徴とする請求項 1 に記載のアセンブリ。

【請求項 25】

前記コラムの少なくとも一部はそれぞれろ過媒体を備えたことを特徴とする請求項 1 に記載のアセンブリ。 40

【請求項 26】

前記コラムの少なくとも一部は化学的に変更されることを特徴とする請求項 1 に記載のアセンブリ。

【請求項 27】

前記コラムの少なくとも一部はある生物学的／化学的分子に対して反応性を付与するように変更されることを特徴とする請求項 1 に記載のアセンブリ。

【請求項 28】

前記コラムの少なくとも一部は、それに生物学的／化学的物質を物理的に取り付けることによって変更されることを特徴とする請求項 1 に記載のアセンブリ。 50

## 【請求項 29】

前記コラムの少なくとも一部は、種々の生物学的／化学的物質が明確に結合しないことを最小限にするように変更されることを特徴とする請求項 1 に記載のアセンブリ。

## 【請求項 30】

前記コラムの少なくとも一部は、特に生物学的／化学的物質の種類を結合するように変更されることを特徴とする請求項 1 に記載のアセンブリ。

## 【請求項 31】

生物学的および化学的試料を処理するための標的支持プレートにおいて、互いに隔たった上面および底面を具え、複数のコラムが前記上面および底面の間でかつこれらの面を通して延在し、少なくとも前記底面は、標的装置に対して取り外し可能に接着するエラストマー材料によって形成されたことを特徴とする標的 support プレート。

10

## 【請求項 32】

前記エラストマー材料はシリコンポリマーを含むことを特徴とする請求項 31 に記載の標的 support プレート。

## 【請求項 33】

前記エラストマー材料はポリ（ジメチル）シロキサンを含むことを特徴とする請求項 31 に記載の標的 support プレート。

## 【請求項 34】

前記標的 support プレートは全体が前記エラストマー材料によって形成されたことを特徴とする請求項 31 に記載の標的 support プレート。

20

## 【請求項 35】

生物学的および化学的試料を処理するための標的 support プレートアセンブリにおいて、互いに隔たった上面および底面を有し、前記上面および底面の間でかつこれらの面を通して複数のコラムが延在する標的 support プレートと、前記標的 support プレートを標的装置に対して取り外し可能に固定し、前記コラムは少なくとも一部が前記標的装置の収集部位と位置合わせするようにするための手段と、を具えたことを特徴とする標的 support プレートアセンブリ。

## 【請求項 36】

前記標的 support プレートを取り外し可能に固定する手段は、エラストマーガasket、接着剤、取り外し可能な機械式固定、およびこれらの組合せからなるグループから選ばれたものであることを特徴とする請求項 35 に記載の標的 support プレートアセンブリ。

30

## 【請求項 37】

標的装置における収集部位に集められる生物学的および化学的試料を処理するための方法において、

標的 support プレートを標的装置に対して固定する工程であって、前記標的 support プレートは互いに隔たった上面および底面を有し、前記上面および底面の間でかつこれらの面を通して複数のコラムが延在し、前記標的 support プレートは標的装置に対して取り外し可能に固定されて前記コラムは少なくとも一部が前記標的装置の収集部位と位置合わせするようにする工程と、

前記コラムの少なくとも一部に液体試料を配する工程と、  
有したことを特徴とする方法。

40

## 【請求項 38】

前記標的 support プレートは少なくとも一部がエラストマー材料によって形成され、前記取り外し可能な固定は前記標的 support プレートのエラストマー部分を標的装置に押圧して接触させることを含むことを特徴とする請求項 37 に記載の方法。

## 【請求項 39】

前記取り外し可能な固定は接着剤によって前記標的 support プレートを標的装置に接着させることを含むことを特徴とする請求項 37 に記載の方法。

## 【請求項 40】

前記取り外し可能な固定は前記標的 support プレートを標的装置に対して取り外し可能に機

50

械的に固定することを含むことを特徴とする請求項 37 に記載の方法。

【請求項 41】

前記取り外し可能な固定は前記標的支持プレートと標的装置の間にエラストマーガasketを介在させることを含むことを特徴とする請求項 37 に記載の方法。

【請求項 42】

標的装置は多数のくぼみがあるプレートであることを特徴とする請求項 37 に記載の方法。

【請求項 43】

標的装置は質量分析プレートであることを特徴とする請求項 37 に記載の方法。

【請求項 44】

前記標的装置は互いに隔てられた上面と底面を有した 2 次標的 support プレートであり、複数のコラムが前記上面と底面との間でかつこれら面を通して延在し、前記 2 次標的 support プレートのコラムは前記収集部位を規定することを特徴とする請求項 37 に記載の方法。

【請求項 45】

前記取り外し可能な固定は、前記標的 support プレートと前記標的装置との間で、前記収集部位間に少なくとも液密のシールを規定することを含み、該規定によって当該収集部位間の相互汚染を防ぐことを特徴とする請求項 37 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生物学的または化学的試料の処理方法および装置に関する。

【背景技術】

【0002】

生物学的または化学的試料を次に行われる分析や用途のため小さな点として固体基板の表面に置くことは、質量分析やマイクロアレイ技術を含む多くの分野で有用なやり方である。マイクロアレイの用途では、少量の生物学的または化学的試料液である抗体溶液などを固体基板上に置かれて高密度の点配列を形成する。試料液の内容である抗体などは基板表面のある領域内で動かないようにされ、この領域は上記の点のサイズによって規定されるものである。多数の異なる試料を高密度配列構成で配置することができることは、マイクロアレイの用途で基盤となる技術である。実際、生物学的または化学的試料を試料プレートに点として置くことは、MALDI (マトリックス支援レーザー脱離イオン化法)、SELDI (表面増強レーザー脱離イオン化法) および DIOS (多孔性シリコンに対する脱離イオン化法) 質量分析を含む、質量分析用途における主要な試料用意工程である。

【0003】

例えば MALDI プレートを用いた巨大分子の質量分析を実施するための従来の技術が存在する。これらの技術の典型的なものでは、(例えば、ペプチド、たんぱく質およびエネルギー吸収材料を含む) 溶液が、まず、質量分析プレート上の予め定められた標的部位に導かれる。標的部位は、その直径が一般に小さく、また、密集していることが多いため、小さな溶液の (例えば、0.5-2 マイクロリットル) 点がプレート上の標的部位に配される。これにより、試料を正確に配置できるとともに、試料が複数の標的部位にわたって覆うことを避けることができる。点が配置されると、液体試料はその蒸発が行われ、それに伴って被分析分子 (例えば、ペプチドやたんぱく質) を含むマトリックス結晶集合体が質量分析に好適な特性を有した標的部位上に残る。より大きな集合体試料が求められるところでは、液体試料の配置と蒸発を連続させて繰返し集合体を積み上げてゆく。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

質量分析プレートは一般に平らであるため、液体試料をプレート上の標的部位に引き付けおよび/または保持するための様々な手法が開発されてきている。例えば、MALDI

10

20

30

40

50

プレートは、親水性の基板を疎水性マスキング（例えば、ポリテトラフルオロエチレン）で覆い標的部位を露出させた状態で形成されている。また、MALDIプレートとして、エッチングされることによって標的部位を取り囲むくぼみを規定しその中に液体試料がその表面張力によって保持されるよう形成されたものもある。それでもなお、溶液が小さな体積（5－10マイクロリットル）であることによって手法は限られる。このように小さな溶液とするのは、プレート上の標的部位に配されて正確な試料配置とし、また、試料が複数の標的にわたって覆うことを避けるためである。

#### 【0005】

別のものとして、多数のくぼみを持ったフィルタプレートが知られており、これは小さなクロマトグラフィコラムをそれぞれのくぼみの底に組み込んだものであり、質量分析における試料準備に用いられるものである。多くぼみフィルタプレートの一典型例は、商品名Zip Plate（登録商標）で商品化されている。このZip Plate装置を用いる場合、処理された試料は真空システムを用いることによって引かれ、クロマトグラフィコラムを通り直接MALDIプレート上に置かれる。くぼみからの処理された試料は必然的に短い距離空気中を移動してMALDIプレートに到達するので、隣接するくぼみからのそれぞれの試料溶液がプレート表面に置かれたとき互いに汚染しないことを確実にするべく微妙な設計が要求される。また、1つのくぼみにおける空気漏れは他のくぼみの空気漏れをもたらすことがあるので、それぞれの試料に加わる空気圧をくぼみ間で一定のものとするべく、同様に微妙な設計が必要とされる。

#### 【0006】

上述の多くぼみプレートは、硬質プラスチック（例えば、ポリスチレンあるいはポリプロピレン）によって形成され、また、MALDI標的プレートと連結して遠心分離が可能とすることができないといった問題点がある。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0007】

本発明は、その一側面として、生物学のおよび化学的試料を処理するためのアセンブリであって、互いに隔たった上面および底面を有し、前記上面および底面の間にかつこれらの面を通して複数のコラムが延在する標的支持プレートと、前記標的支持プレートに対して取り外し可能に固定され、前記試料を集めるための収集部位を有した標的装置であって、前記コラムは少なくとも一部が前記収集部位と位置合わせされている標的装置と、を具えたアセンブリを提供する。本発明の利点として、標的装置（例えば、多くぼみプレート、質量分析用の試料プレート、2次標的支持プレート）が、標的支持プレートに対して取り外し可能に固定され、これにより、化学的および生物学的試料を標的支持プレートの中に用意することが可能となる。試料は、ピペットを用いることや他の移動を行うことなく、ろ過または別の処理がなされて効率的に標的装置に移送され、これにより、相互の汚染を最小限にすることができる。

#### 【0008】

本発明の他の側面では、標的支持プレートは、互いに隔たった上面および底面を有し、上面および底面の間にかつこれらの面を通して複数のコラムが延在し、ここで、標的支持プレートの少なくとも底面は標的装置に取り外し可能に接着されるエラストマー材料によって形成される。取り外し可能に接着されるエラストマー材料、好ましくはシリコンポリマー、さらに好ましくはポリ（ジメチル）シロキサンを用いることによって、標的支持プレートは直接標的装置に対して取り外し可能に固定される。

#### 【0009】

本発明のさらに他の側面では、標的支持プレートアセンブリは、互いに隔たった上面および底面を有し上面および底面の間にかつこれらの面を通して複数のコラムが延在した標的支持プレートを具える。また、標的支持プレートを標的装置に対して取り外し可能に固定する手段を具える。好ましくは、取り外し可能に固定する手段は、エラストマーガスケット、接着剤および／または機械式固定を含む。

#### 【0010】

ここで述べられる、試料標的プレートを用意することを含む本発明に伴って実行される様々な方法がある。また、試料はろ過されたり、その他分析のための準備処理が行われたりする。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

本発明のこれらの特徴および他の特徴は、以下の詳細な説明および添付の図を検討することを通じてより理解されるものである。

【0012】

以下では、標的支持プレートの種々の構成を示しそれらについて説明する。本発明の利点は、標的装置（例えば、多くぼみプレート、質量分析用の試料プレート、二次的な標的支持プレート）が標的支持プレートに対して取り外し可能に固定され、これにより、化学的および生物学的試料を標的支持プレートとともに用意することができることである。試料は、既にろ過されまたは処理された標的装置に効率的に移すことができ、また、ピペットで移したり、他の移動をしたりすることなしに移すことが可能であり、これにより、相互の汚染を最小限にすることができる。

【0013】

具体的には、図1(a) - (d)には、種々の構成の標的支持プレート10が示される。これらのプレートは本体12を有しこの本体には上面14、底面16および複数の側面18がある。1つまたはそれ以上のコラム20が、上面14と底面16の間を、また、これらを買いて延在する。その結果、コラム20のそれぞれは、上面14と同じ広がりを持つ上部開口端22と底面16と同じ広がりを持つ底部開口端24を有する。容易にわかるように、コラム20は本体12を完全に貫く開放通路を定めている。本体12は、それと反対の説明がない限り、ポリプロピレンやポリスチレンなど、多くぼみプレートを形成するのに用いられる従来の材料のいずれによっても形成することができる。好ましくは、少なくとも底面16の一部は平らに形成される。底面16は、それを買いて形成される底部開放端24を有するものであるが、以下に説明するように、十分な面領域によって密閉し相互汚染を防ぐように構成されていなければならない（例えば、十分な面領域が底部開放端24それぞれの間に設けられる）。

【0014】

コラム20の数はいくつでもよい。加えて、コラム20は本体においてどのようなパターンで配列されてもよく、多くぼみプレートに一般に用いられている公知の配列（例えば、96(12×8)コラム配列、384(16×24)コラム配列、1536(32×48)配列、または他の12の倍数の配列）で配列されるものを含むものである。

【0015】

コラム20のそれぞれはコラム側壁26を具え、この側壁は様々な幾何学図形で設計される。例えば、図1(a)に示されるように、コラム側壁26は一般には円筒形である。あるいは、図1(b)に示されるように、コラム側壁26は円錐台であってもよい。円錐台形状が用いられる場合には、コラム20は底面16に向けて先細になる形状であることが好ましい。また、コラムの側壁26は、図1(c)に示すように、一定でない幾何的形状で形成されもしくは幾何的形状の組合せたものであってもよい。この場合には、コラム側壁26は、円筒形の第1側壁部26aと円錐台形状の第2側壁部26bを含むことになる。第1および第2側壁部26a、26bは、また、双方とも円筒形だがそれぞれの直径が異なるものであってもよい。これにより、図1(d)に示されるように、2つの側壁部26a、26bが交わる箇所で環状の中間面26cが定まることになる。この中間面26cがフィルタの支持面を提供するようにしてもよく、そのフィルタは後述されるようにろ過媒体を支持する。当業者には明らかなように、コラム側壁26が他の形状によって形成されてもよい。

【0016】

標的支持プレート10の用い方次第で、コラム側壁26を試料準備の性能を高めるように処理することもできる。例えば、質量分析用の試料を用意する際の検出感度を高めるよ

うに処理することができる。コラム側壁 26 は、それを変形することによってある生物学的／化学的試料に対する反応性または親和性を付与することができる。他の例では、コラム側壁 26 は、それを変形することによってたんぱく質／ペプチドなど種々の生物学的／化学的物質の非特異性結合を最小限にすることができる。このやり方はコラム側壁 26 に対する試料の損失を避ける上で助けとなる。さらに他の例では、コラム側壁 26 は、それを変更することによって、特に生物学的／化学的物質の種類、例えば、たんぱく質／ペプチド／ヌクレオチドの特定の種類または小分子の種類を結び付けるようにすることができる。このやり方は、生物学的／化学的物質の種類の一部または全部をオリジナルの液体試料混合物から取り除くことが求められる場合に有用である。例えば、MALDI のような質量分析の用途では、このやり方は、ある成分を部分的に取り除くことによって質量分析におけるバックグラウンドを減らし他の成分の検出感度を増す場合に有用である。

10

#### 【0017】

図 2 および図 3 において、アセンブリ 28 は標的支持プレート 10 と標的装置 30 を具えたものとして行うことができる。標的支持プレート 10 は標的装置 30 に取り外し可能に固定されるように形成されている。標的装置 30 は試料を集めるための装置であればどのようなものでもよく、多数のくぼみがあるプレート、質量分析プレート、または 2 次的な標的支持プレートを含むものである。

#### 【0018】

標的装置 30 は上面 32 を有し、この上面はアセンブリ 28 が組み付けられる際に標的支持プレート 10 の底面 16 に面する。密閉のために十分な面領域を提供すべく、少なくとも上面 32 の一部は平らに形成されていることが好ましい。本発明の第 1 の変形例では、少なくとも標的 support プレート 10 の底面 16 がエラストマー材料で形成され、標的装置 30 の上面 32 に取り外し可能に固定される。エラストマー材料にはシリコンポリマーが含まれることが好ましく、さらに好ましくは、ポリ（ジメチル）シロキサン（PDMS）が含まれる。エラストマー材料は、他のポリマーが混ぜられてもよく、これにより、その物理的特性を所定のものとして行うことができる。エラストマー材料を用いることによって、標的 support プレート 10 と標的装置 30 それぞれの表面分子間のファンデルワールス相互作用が、取り外し可能な固定を可能としている。標的 support プレート 10 は標的装置 30 に押圧されて固定され、また、剥ぎ取ることによって取り外すことができる。さらに好ましくは、標的 support プレート 10 の本体 12 の全体がエラストマー材料によって形成され、さらに好ましくは、全体が PDMS によって形成されることである。PDMS の弾性および疎水性の性質によって、標的 support プレート 10 と標的装置 30 との間のしっかりとした結合が可能となる。標的 support プレート 10 の一部のみがエラストマー材料によって形成される場合、その他の部分は、硬いプラスチックやコラム側壁 26 に好ましい特性を与える他の材料によって形成することができる。

20

30

#### 【0019】

標的装置 30 は 1 つまたはそれ以上の収集部位 34 を有しており、この部位は以下に示されるように処理がなされる生物学的および化学的試料を収集するためのものである。収集部位 34 は、多くぼみプレートの個々のくぼみ、質量分析プレートの標的部位、または 2 次的標的 support プレートのコラムとすることができる。好ましくは、コラム 20 がそれらの収集部位と同じ量設けられ、好ましくはその配列が収集部位 34 と、必須ではないが、1 対 1 対応で一致することである。また、好ましくは、コラム 20 の底部開放端 24 はそれぞれ直径が D1 であり、これは収集部位 34 のサイズ D2 と等しいかそれより大きいものである。このようにして、コラム 20 内に配された液体試料は収集部位 34 のそれぞれについてその全体を覆うことになる。必要に応じて、直径 D1 はサイズ D2 より小さなものとして行うことができる。

40

#### 【0020】

標的 support プレート 10 は様々なサイズおよび形状で形成することができる。この標的 support プレート 10 が一般的なピックアップアンドリリース装置や他の標準的な多くぼみプレート装置とともに用いられることを可能とするため、標的 support プレート 10 は、一般的な

50



多くぼみプレートの設置面積（例えば、生体分子スクリーニング協会の規格で定めている設置面積（規格ＳＢＳ－１～ＳＢＳ－５））と同じ設置面積で形成される。また、図４および図５に示されるように、標的支持プレート１０は標的装置３０より大きく形成される。底面１６は、図５に示すようにくぼませられてもよい。この場合、凹部３６が規定され、標的装置３０はその中に完全に収容されて本体１２の設置面積に突き出ている部分がないようにすることができる。

#### 【００２１】

ゴム弾性シールによる、標的支持プレート１０と標的装置３０との間の取り外し可能な固定に加え、他の取り外し可能な固定構成を用いることもできる。図６および図７には、機械式固定が示されている。ここでは、機械式固定部材３８が設けられ、この部材は底面１６から突き出て標的装置３０を少なくとも一部において制限している。固定部材３８には直立した支持部材４０と横方向部材４２が形成され、これにより、標的装置３０の一部が、横方向部材４２に規定される係合面４４と底面１６とによって挟まれる。横方向部材４２には後方に延在する突起部材４６があってもよい。標的装置３０はスナップ留めによって取り外し可能に固定される。その際、固定部材３８は歪みその後図６および図７に示す位置に戻る。標的装置の取り外しは、突起部材４６を後方に変位させることによって行われる。すなわち、この突起部材の変位によって、直立支持部材４０にモーメントが作用して固定部材３８がゆがみ、係合面４４が標的装置３０から離れることになる。理解されるように、標的装置３０に作用する保持力の強さは、標的装置の固定および取り外しの難しさと同じく、固定部材３８の強さと、固定部材３８がどの範囲で標的装置３０を制限するかと相関関係を持っている。

#### 【００２２】

図８に示すように、接着剤４８を用いて標的装置３０を標的支持プレート１０に取り外し可能に固定することもできる。接着剤は適切なものであればいずれを用いてもよく、それらは、標的支持プレート１０の取り外しが可能であるが、一方で標的支持プレート１０に十分な力を与えて収集部位の用意を可能とするものである。

#### 【００２３】

図９に示すように、エラストマーガスケット５０を標的装置３０と標的支持プレート１０との間に挟んでそれらの取り外し可能な固定をするようにすることもできる。標的支持プレート１０の本体１２がエラストマー材料で形成されることについて上述したのと同様にして、エラストマーガスケット５０は取り外し可能な固定を可能とする。この接着はファンデルワールスの相互作用によって実現されるものである。好ましくは、ガスケット５０のエラストマー材料にはシリコンポリマーがあり、さらに好ましくは、ポリ（ジメチル）シロキサン（ＰＤＭＳ）がある。また、エラストマー材料は他のポリマーが混ぜられてもよく、それによってその物理的特性を所定のもthingとすることができる。さらに好ましくは、エラストマーガスケット５０はその全体がＰＤＭＳで形成されるものである。ガスケット５０には必要に応じて開口５２が形成され、それによって対象の収集部位３４を露出させることができる。好ましくは、開口５２それぞれの直径は底部開口端２４の直径より大きいまたは等しいものである。

#### 【００２４】

当業者であれば理解できるように、取り外し可能な固定を実現する方法にかかわらず、標的支持プレート１０と標的装置３０との間の境界に沿って十分なシールがなされ、コラム２０にある液体試料が相互に汚染されないようにすることが必要である。このシールは少なくとも液体を密封するものである。また、取り外し可能な固定の強さの程度は、そのアセンブリが対象となる処理工程を考慮したものでなければならない。接着およびエラストマーによるシールによって、一般には機械式固定よりも弱い保持力となり、液体試料の体積もより少なくおよび／または標的装置もより軽いものとなる。一方、機械式固定を用いれば液体試料もより多くおよび／または標的装置もより重いものとなる。このことは、特に、アセンブリ２８が、取り外し可能な固定を維持したまま遠心分離機にかけられさもなければ移動されるものである場合に当てはまることである。一方、標的装置３０はそれ

自身に損傷を与えることなく取り外すことができなければならない。取り外し可能に固定する種々の形態は、いろいろな組合せで用いることができる（例えば、接着を機械式固定との組合せで用いる）。

#### 【0025】

図10において、同図には分析のための化学的または生物学的試料を用意する典型的な処理が示されている。特に、アセンブリ28が用意され、ここでは、標的支持プレート10が上述したいずれかの手法を用いて標的装置30に対して取り外し可能に固定されている。図10に示すように、標的装置30は、MALDIプレート、SELDIプレートまたはDIOSプレートなどの質量分析プレートとすることができる。アセンブリ28が用意されると、（ $\alpha$ -シアノー4-ヒドロキシ桂皮酸、3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシ桂皮酸、または2, 5-ジヒドロキシ安息香酸などのエネルギー吸収材料を含んだ）液体試料54がコラム20に配されている。コラム20は、標的装置30、特にコラム20と位置が合った収集部位34とともに液体収集容器を形成する。液体試料54は、ベンチ蒸発または蒸発遠心分離機などによってその蒸発が行われる。液体試料54から液体が蒸発した後は、集合物56がさらなる分析に適した収集部位34の上に残る。標的装置30は標的支持プレート10から取り外されさらなる分析を可能とする。

#### 【0026】

質量分析の準備のため、コラム側壁26にはマトリクス分子および／または質量分析標準品が予め塗布されてもよく、それらは液体試料54を加えたときに再懸濁する。マトリクスおよび／または規格品は蒸発後の集合物56の中に見出すことができる。

#### 【0027】

利点として、本発明によって、質量分析用の試料を用意する上で、従来の手法に比べてより大きな体積の液体試料を用いることが可能となる。液体試料54の体積は、従来技術が1-5マイクロリットルであるのに対し、100-200マイクロリットルの範囲である。このように、従来技術に較べて集合物56におけるより高い物質濃度を実現することができる。特に、質量平衡の原則によれば、液体試料の第1の濃度（C1）と第1の体積（V1）の積は、同じ液体試料の第2の濃度（C2）と第2の体積（V2）の積に等しい。液体試料54それぞれは、最初、第1濃度C1と第1体積V1を有している。蒸発による液体試料54の第2体積V2は最初の体積V1に較べて大きく減少する。当然、結果の体積V2の濃度C2は、体積が減少したため最初の濃度C1より高くなる。本発明は、特に、MALDIプレートに用いるのに適したものであるが、多数の分離した試料を用意するためのスライドガラスのような、質量分析用のものでないプレートを含んだ他の標的支持プレートにも本発明は有用である。

#### 【0028】

図11に参照されるように、アセンブリ28はそれを用いて液体試料のろ過を行うことも可能である。アセンブリ28は上述した手法のいずれかによって用意される。図11は標的装置30を多くぼみプレートとして示している。ここでは、標的支持プレートのコラム20の少なくとも一部にはそれぞれろ過媒体60を備えたフリットもしくはフィルタ50が設けられる。ろ過媒体は、クロマトグラフィー媒体（例えば、C18媒体）のようなものであり、この分野では知られているように、任意にフィルタの上に配されるものである。ろ過媒体60は、特定の種類の生物学的／化学的物質（例えば、たんぱく質／ペプチド／ヌクレオチド）またはある物理的または化学的特性を持つ種類の小分子を保持することができるようなものとする。任意で、コラム側壁26は、リガンドをそれに付すことによって変更し、これによってろ過を容易にすることもできる。ろ過されるべき液体試料54はコラム20内に配され、その後の遠心分離で試料54は強制的にろ過媒体60とフィルタ50を通して標的装置30の収集部位34に集められる。ろ過された溶液68はその上の分析のために移送される。ろ過では、質量分析におけるバックグラウンドを減少させ、また、他の成分の検出感度を大きくするためにある成分を取り除くことが必要である。例えば、液体試料は一般にMALDI処理のために脱塩する。同様に、ヒト血漿やヒト血清における高い量のたんぱく質（例えば、アルブミンやイムノグロブリン）

を減少させることは、低量たんぱく質の検出感度を増すために必要である。

【0029】

図12において参照されるように、アセンブリ28が用意され、ここでは標的支持プレート10が2次標的支持プレート62に対して取り外し可能に固定され、次にはこの2次標的支持プレートが、質量分析プレートのような標的装置30に対して取り外し可能に固定される。当業者であれば理解できるように、標的支持プレート10、62が2つ以上共に用いられてアセンブリを形成することは想像できないが、そのようなアセンブリが存在する可能性は有る。図12に示すアセンブリでは、標的支持プレート10は前述したようにフィルタ58およびろ過媒体60を備える。出口コラム64は標的支持プレート10にオプションとして設けてもよく、これにより、ろ過された液体を2次標的支持プレート62の2次収集部位66に流路によって運ぶことができる。この2次収集部位66は標的装置30と共同で液体収集容器を規定する。

【0030】

図13に示されるように、図12のアセンブリは分析用の科学的または生物学的試料を用意するのに用いられる。ここでは、液体試料54は、先ず、遠心分離の下でろ過されて2次標的支持プレート62の2次収集部位に集められる。その後、標的支持プレート10は2次標的支持プレート62から取り外される。2次収集部位66に集められたろ過後の液体68はその後蒸発が行われ、これにより、標的装置30の収集部位34上に集合物56を形成することができる。最後に、2次標的支持プレート62が標的装置30から取り外されて集合物56の分析が可能となる。

【0031】

図14において参照されるように、図13の処理の変形例として本発明を用いた精製処理が行われる。先ず、標的支持プレート10は多くぼみプレート70に対して取り外し可能に固定され、上述した手法のいずれにかによって最初のろ過アセンブリ72が形成される。液体試料54は遠心分離の下でろ過媒体60を通過してろ過され、不要な液体68は強制的に多くぼみプレート70の収集部位74に導かれる。しかし、注目の物質はろ過媒体60内に留まっている。洗浄バフファ（不図示）がろ過媒体60を通過して流され、これにより、ろ過媒体60に結合しているか否かにかかわらず成分を分離し洗い流すことができる。洗浄の後、標的支持プレート60は多くぼみプレート70から取り外され、2次標的支持プレート62に取り付けられて図12のアセンブリを形成する。溶離バフファ76（例えば、アセトニトリルやメタノールのような有機溶媒）が、その後、遠心分離によりろ過媒体を通過して流される。ろ過媒体60に結合した注目の物質は、2次標的支持プレート62の2次収集部位66の中に溶離される。標的支持プレート10はその後、2次標的支持プレート62から分離される。2次標的支持プレート62に集められた溶離液体78はその蒸発が行われ、標的装置30の収集部位34上に集合物56が集められた状態とする。分析を可能とするため、2次標的支持プレート62は標的装置30から分離される。

【0032】

この方法は精製された液体を置くことが必要な場合に有効な方法である。例えば、C18のような逆相樹脂は、たんぱく質／ペプチド試料が集合物56として置かれる前にこれらを精製するのに用いられる。ろ過媒体60として他の親和性材料を用いることができる。このようなものとして、リン酸化ペプチド／たんぱく質またはポリ（ヒスチジン）溶融ペプチド／たんぱく質用の固定化金属イオン親和クロマトグラフィ（IMAC）材料、ビオチニル化ペプチド／たんぱく質用のビオチン親和材料、また、グルタチオンS-トランスファラーゼ溶融ペプチド／たんぱく質用のチオール-ジスルフィド交換クロマトグラフィ材料がある。

【0033】

当業者であればわかるように、気密および／または液密なシールは標的支持プレート10の上面14に与えられ、これにより、標的支持プレート10は、それによって支持される標的装置30とともに貯留および／または分析のために用いられる。標的支持プレート10の一部は、（膜のコーティング、または適切な物質とともに構成成分樹脂を用意する

ことを介して) 親和性の獲得または減少を調整することもできる。リガンドおよび/またはたんぱく質は、液体試料54を取り込む前に標的支持プレート10に置かれてもよい。

【0034】

本発明は、従来技術を超えるいくつかの利点を与えるものである。例えば、より多くの液体試料を収集部位に与えることができ、それが蒸発したときは、より大きな分析用の集合物をおくことができる。また、ある有機溶液(例えば、アセトン)は、従来技術の装置では閉じ込めがよいことによつて用いることが難しいものであるが、本発明では用いることができ、漏れることなく標的支持プレートのコラム内に適切に入れることができる。さらに、標的支持プレートの開口端は結果として得られる集合物のサイズを規定するのに用いられ、これにより、食い違った配列または不適切なサイズの配列を防ぐことができる。

10

【0035】

本発明には種々の変更や改良をなすことができ、総てのそのような変更や改良は特許請求の範囲によつて記述される発明の範囲内のものである。

【図面の簡単な説明】

【0036】

【図1a】 標的支持プレートの種々のコラム構成を示す図である。

【図1b】 標的支持プレートの種々のコラム構成を示す図である。

【図1c】 標的支持プレートの種々のコラム構成を示す図である。

【図1d】 標的支持プレートの種々のコラム構成を示す図である。

20

【図2】 標的支持プレートと標的装置のアセンブリを示す図である。

【図3】 標的支持プレートと標的装置のアセンブリを示す図である。

【図4】 標的装置を収容するために規定された凹部を有する標的支持プレートを示す図である。

【図5】 標的装置を収容するために規定された凹部を有する標的支持プレートを示す図である。

【図6】 標的装置を標的支持プレートに取り外し可能に固定するために機械固定を用いた、標的支持プレートと標的装置のアセンブリの断面を示す図である。

【図7】 図6に示す部位7を拡大して示す図である。

【図8】 標的装置を標的支持プレートに取り外し可能に固定するために接着剤を用いた、標的支持プレートと標的装置のアセンブリの部分断面を示す図である。

30

【図9】 標的装置を標的支持プレートに取り外し可能に固定するためにエラストマーガスケットを用いた、標的支持プレートと標的装置のアセンブリの部分断面を示す図である。

【図10】 標的装置が質量分析プレート(例えば、MALDIプレート)である、分析のための標的プレートを用意する処理を模式的に示す図である。

【図11】 標的支持プレートがフィルタおよびろ過媒体を具え、また、標的装置が多くばみプレートである、標的支持プレートおよび標的装置のアセンブリを示す図である。

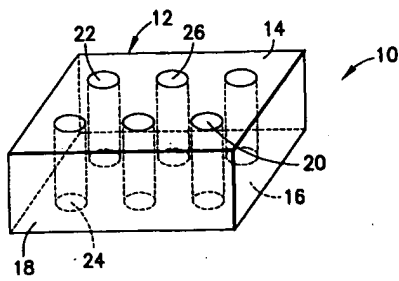
【図12】 フィルタおよびろ過媒体をその内部に配して具えた第1標的支持プレート、二次的な標的支持プレート、および二次的標的支持プレートに取り外し可能に固定される質量分析プレート(例えば、MALDIプレート)の形態の標的装置のアセンブリを示す図である。

40

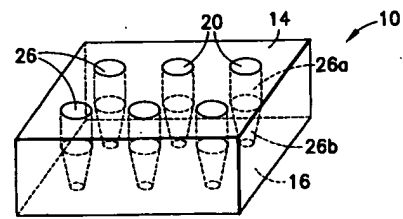
【図13】 標的装置が質量分析プレート(例えば、MALDIプレート)である、図12のアセンブリを用いた分析のための標的装置を用意する処理を模式的に示す図である。

【図14】 分析用の試料が浄化される場合がある、図13の処理の変形例を示す図である。

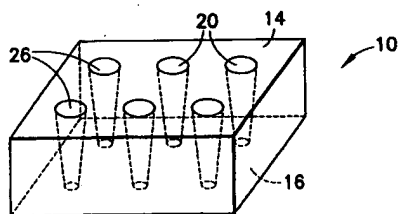
【図 1 a】



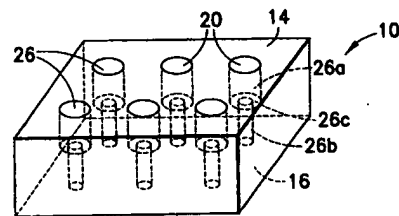
【図 1 c】



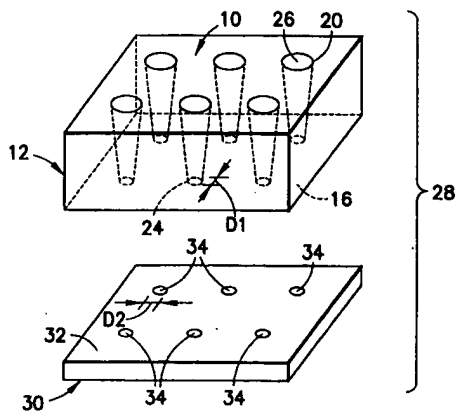
【図 1 b】



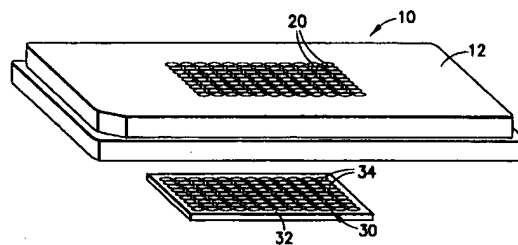
【図 1 d】



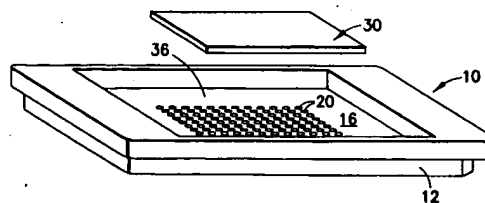
【図 2】



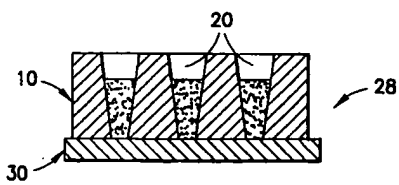
【図 4】



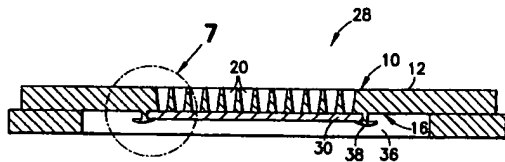
【図 5】



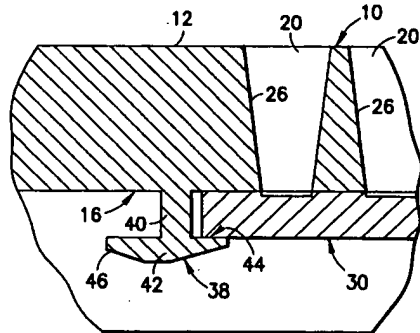
【図 3】



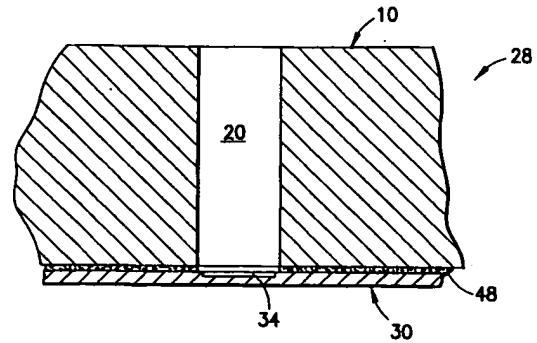
【図 6】



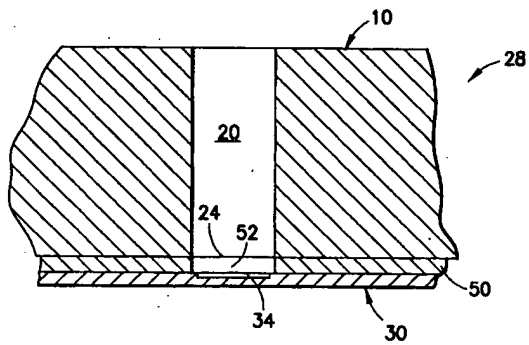
【図 7】



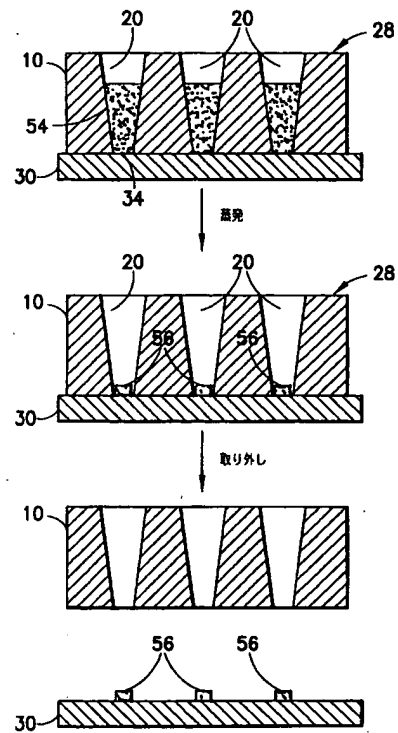
【図 8】



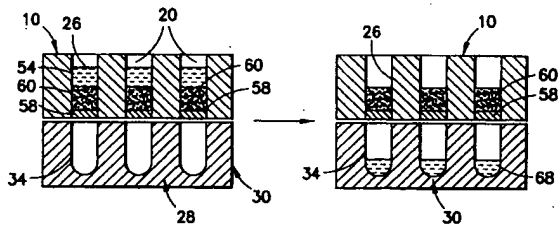
【図 9】



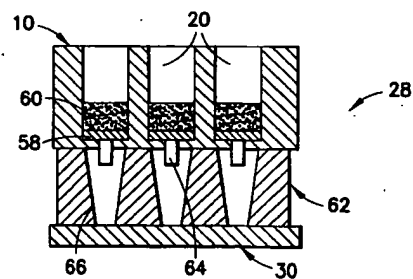
【図 10】



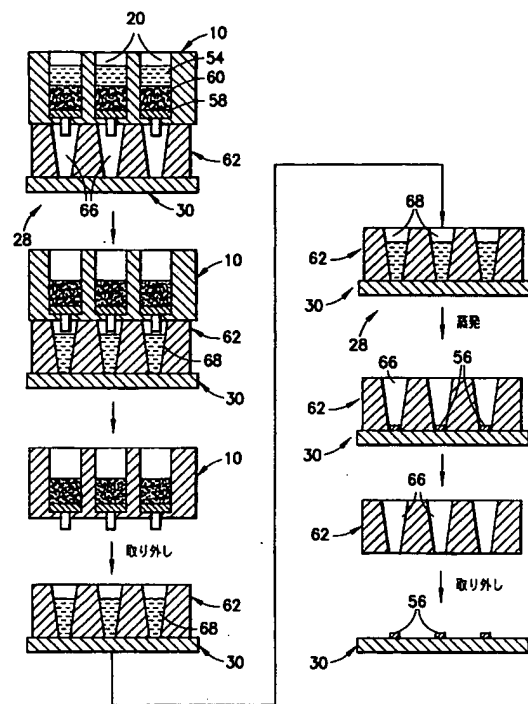
【図 11】



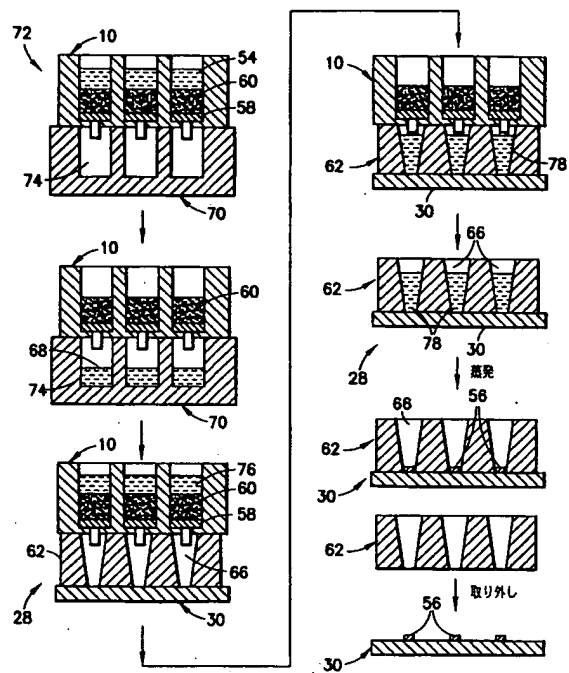
【図 12】



【図 1 3】



【図 1 4】



---

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード (参考)

G 0 1 N 37/00 1 0 2

G 0 1 N 35/06 K

(74)代理人 100088915

弁理士 阿部 和夫

(72)発明者 シャオシ (ケビン) チェン

アメリカ合衆国 0 2 4 5 1 マサチューセッツ州 ウォルサム エルソン ロード 5 0

(72)発明者 マイケル シャンラー

アメリカ合衆国 0 1 7 3 0 マサチューセッツ州 ベッドフォード デビス ロード 3 9 6

Fターム(参考) 2G052 CA30 DA06 EA03 GA24 JA05 JA13 JA16

2G058 BA07 CC02 ED16 GA11



【外国語明細書】  
2004354376000001.pdf